

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°
658

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

BERTRAND, Luc,

Externe des Hôpitaux de Paris,

Interne des Hôpitaux de Clermont-Ferrand,

Né le 27 Mars 1935, à Ménéval (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le

**A PROPOS D'UNE PSEUDO-PUBERTE PRECOCE
AU COURS D'UN TRAITEMENT
PAR LA CHLORPROMAZINE.**

Président : Mr. J. CATHALA. Professeur.

Ets. GERMAIN

9, Rue Dupuytren

PARIS-VI^e

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

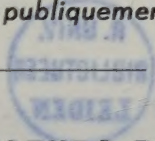
BERTRAND, Luc,

Externe des Hôpitaux de Paris,

Interne des Hôpitaux de Clermont-Ferrand,

Né le 27 Mars 1935, à Ménéval (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le



A PROPOS D'UNE PSEUDO-PUBERTE PRECOCE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR LA CHLORPROMAZINE.

Président : Mr. J. CATHALA. Professeur.

Ets. GERMAIN
9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e
1962

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(COTÉ D'ÉTAT)

PAR

DEKREND, JAC.

Présenter des Thèses de Médecine
à la Faculté de Médecine de Paris
pour le Doctorat en Médecine
(Coté d'État)

Présentée et soutenue publiquement le



A PROPOS D'UNE PSEUDO-TUBERCULE PRÉCOCÉ
AU COURS D'UN TRAITEMENT
PAR LA CHLOROMAZINE

Président : M. J. GARNIER, Professeur.

Ed. GARNIER
M. J. GARNIER
M. J. GARNIER
M. J. GARNIER

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.),
BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.),
DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.),
HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOL (P.), LAROCHE (G.),
LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.),
MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.),
OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS
(D.), QUENU (J.), RICHEL (C.), SENEQUE (J.), STROHL
(A.), TANON (L.).

DOYEN : Léon BINET,
Membre de l'Institut.

1er ASSESSEUR : Jean VERNE

2me ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.-F.)
	(SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la	

mm.

chirurgie (Lariboisière).....	N...
Histologie.....	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (P.)
Médecine du Travail.....	DESOTTE (H.)
Médecine légale.....	PIEDLIEVE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et Virologie).....	FASQUELLE (R.)
Parasitologie.....	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale.....	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée.....	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale.....	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire.....	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUDIN (G.)
Pharmacologie.....	CHEYMOL (J.)
Physiologie.....	{ BINET (L.)
Physiologie et pathologie obstétricale.....	{ BARGETON (D.)
Physique médicale.....	LEPAGE (F.)
	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale.....	N...
Thérapeutique.....	CONTE (M.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale.....	(DESGREZ (P.)
	(POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale.....	BOURLIERE (F.)
Embryologie.....	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive.....	DEPARIS (M.)
Parasitologie.....	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale.....	LAURENCE (G.)
Pharmacologie.....	LEVY (Mlle J.)
Physiologie.....	PARROT (J.)
Physique médicale.....	KELLERSHOHN (L.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

mm.

Clinique carcinologique chirurgicale	
(Necker).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	MOUQUIN (M.)
(Beaujon.....	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(Cochin.....	LEGER (L.)
Cliniques (Hôtel-Dieu.....	PATEL (J.)
chirurgicales (Pitié.....	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine.....	GOSSET (J.)
(Salpêtrière.....	SICARD (A.)
(Tenon.....	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et	
orthopédique (Enfants-Malades).....	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique	
et réparatrice (Cochin).....	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-	
vasculaire (Broussais).....	GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-	
pulmonaire (Laënnec).....	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale	
(Enfants-Malades).....	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca).....	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et	
syphilitiques (Saint-Louis).....	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants	
(Enfants-Malades).....	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	
(Claude-Bernard).....	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et	
de l'encéphale (Sainte-Anne).....	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	
(Necker).....	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	
(Broussais).....	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système	
nerveux (Salpêtrière).....	CASTAIGNE (P.)
(Boucicaut.....	LENEGRE (J.)
(Broussais.....	SOULIE (P.)
Cliniques médicales (Cochin.....	JUSTIN-BESANÇON (L.)

mm.

Cliniques médicales	(Cochin	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Lariboisière	SEZE (S. de)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
	(Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	(Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Médecine.....^{MM.}
 (BOUR (H.)
 (LHERMITTE (F.)
 (PEQUIGNOT (H.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
 ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

^{MM.}
 Anatomie.....
 (CABROL (C.)
 (COUINAUD (C.)
 (GILLOT (C.)
 (OLIVIER (G.)
 (GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)
 (Pr. s. ch.
 (ABELANET (R.)
 (BUSSER (F.)
 Anatomie pathologique.....
 (CHOMETTE (G.)
 (GOUYGOU (Ch.), M. conf.
 (NEZELOFF (Ch.)
 (ORCEL (L.)
 (PAILLAS (J.)
 Anesthésiologie.....
 (KERN (E.)
 (VOURC'H (G.)
 (BARBIER (P.)
 (CHRISTOL (D.)
 Bactériologie.....
 (LE MINOR (L.)
 (TOURNIER (P.)
 (BAULIEU (Et.)
 (M. conf.
 (BOURILLON (R.)
 (CARTIER (P.)
 Biochimie médicale.....
 (DREYFUS (J.-Cl.)
 (GONNARD (P.)
 (KRUH (J.)
 (JEROME (H.)
 Biologie appliquée à l'Education
 physique et aux Sports.....
 (PLAS (F.)
 (BOIRON (M.)
 (DENOIX (P.)
 Carcinologie.....
 (MATHE (G.)
 (SELIGMANN (M.)

mm.

Dermato-syphiligraphie.....	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie	LEDoux-LEBARD (G.) (BESSIS (M.)
Hématologie.....	(BILSKI-PASQUIER (G.) (DAUSSET (J.) (DUHAMEL (G.)
Histologie.....	(COUJARD (R.), Pr. s. ch. (MAROIS (M.) (RACADOT (J.)
Hydrologie	(BESANÇON (F.) (CORNET (A.)
Hygiène.....	(BOYER (J.), Pr. s. ch. (BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme L.) (SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses.....	(BASTIN (R.) (DUPONT (V.)
Médecine légale.....	(DERObERT (L.), Pr.s.ch. (FOURNIER (E.) (GUENIOT (M.) (HADENGUE (A.)
Médecine du Travail.....	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie.....	PERTUISET (B.) (GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (LEVY (J.)
Obstétrique.....	(MORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBey (M.) (SENEZE (J.) (SUREAU (C.) (THOYER-ROZAT (J.) (BREGEAT (P.)
Ophtalmologie.....	(DUBOIS (A.) (SARAUX (H.) (JUDET (R.)
Orthopédie.....	(MEARY (R.) (POSTEL (M.) (RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie.....	(DEBAIN (J.) (PIALOUX (P.)

MM.

Parasitologie	(GOLVAN (Y.) (LAPIERRE (J.) (BARCAT (J.) (BINET (J.-P.) (CAUCHOIX (J.) (CERBONNET (G.) (CHATELIN (C.-L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GARBAY (M.) (GARNIER (H.)
Pathologie chirurgicale.....	GAUDART d'ALLAINES (Cl. de) (GERMAIN (A.) (LATASTE (J.) (LEVEQUE (B.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (M.) (NATALI (J.) (PELLERIN (D.) (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.) (BENHAMOU (J.-P.) (BERTHAUX (P.) (BOIVIN (P.) (CROSNIER (J.)
Pathologie expérimentale	HARTMANN (L.) (LOEPER (J.) (MAURICE (J.) (MIKOL (Cl.) (RICHEL (G.) (AUSSANNAIRE (M.) (BOUVIER (J.) (BOUVRAIN (Y.) (BRICAIRE (H.) (BRISSAUD (H.) (BROCARD (H.)
Pathologie médicale	(BUGE (A.) (CATINAT (J.) (CHRETIEN (J.)

mm.

Pathologie médicale.....	(COBLENTZ (B.) (CONTAMIN (F.) (COURY (C.) (ETIENNE (J.-P.) (FREZAL (J.) (FRITEL (D.) (HENNEQUET (A.) (HIMBERT (J.) (HOUSSET (E.) (LAROCHE (Cl.) (LESOBRE (R.) (MACREZ (C.) (MOREAU (L.) (NICK (J.) (ROYER (P.) (TOURNEUR (R.) (WOLFROMM (R.) (JOSEPH (R.) (LAFOURCADE (J.) (LEPERCQ (G.) (MANDE (R.)
Pédiatrie-Puériculture.....	(MOZZICONACCI (P.) (POLONOVSKI (C.) (ROSSIER (A.) (VIALATTE (J.)
Pharmacologie	(BOISSIER (J.) (LECHAT (P.) (BARRES (G.) (DEJOURS (P.) (DURAND (J.)
Physiologie	(GIRARD, M. conf. (HUGELIN (A.) (SCHERRER (J.) (CHANTEUR (J.) (GOUGEROT (L.), M. conf., (Pr. s. ch.
Physique médicale	(GREMY (F.), M. conf. (MILHAUD (G.) (PELLERIN (P.) (ROUCAYROL (J.-Cl.) (TUBIANA (M.), M. conf. (KREIS (B.)
Pneumo-phtisiologie.....	(MEYER (A.) (RENAULT (P.)

MM.

Psychiatrie.....	PICHOT (P.) (DENIKER (P.)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D.) (FLAVIGNY (H.) (LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) (CERNEA (P.)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A.), (M. conf. agr. (GRELLET (M.) (CHASSAGNE (P.)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M.) (MARCHE (J.) (AUVERT (J.)
Urologie	(MOULONGUET (A.) (QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Anatomie	DEBEYRE (J.) (ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale.....	(AMELINE (A.), Pr.s.ch. (VERNE (J.-M.) (PERRAULT (M.)
Clinique médicale	(RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J.) (MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES (P.) (CFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture.....	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique.....	BARUK (H.)
Clinique urologique.....	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie.....	HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.), Pr. s. ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE
ET UNIVERSITAIRE

MM. BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J.)

Secrétaire principal..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque

Conservateur du Musée d'Histoire de la

Médecine..... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur..... Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires..... (Mmes CONTET (J.),
(FORGET (F.),
(Mlles LAURENT (H.),
(LE NOIR (G.),
(QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798,
L'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improba-
tion.

A MON ÉPOUSE

En témoignage de mon amour.

A MON FILS

A MES PARENTS

En remerciement de leur
dévouement.

A MES BEAUX-PARENTS

A MES FRÈRES ET A MA SOEUR

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CATHALA

Professeur de Clinique des Maladies des Enfants

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

Qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

Respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. PERROT

Médecin de l'Hôpital de Neuilly,

Qui nous a fourni le sujet
et les éléments nécessaires
à la réalisation de ce tra-
vail.

A MES MAÎTRES

Externat

- Monsieur le Docteur LONGUET
- Monsieur le Docteur BLOCH-MICHEL
- Monsieur le Docteur P. HILLEMAND
- Monsieur le Professeur A. MEYER
- Monsieur le Docteur M. MORIN
- Monsieur le Professeur Ch. DEBRAY
- Monsieur le Docteur R. PERROT

INTRODUCTION

L'intérêt de la CHLORPROMAZINE (ou 4560 R.P.) dans la thérapeutique n'a cessé de croître au fur et à mesure de son utilisation ; ceci s'explique par la multiplicité de ses actions pharmacodynamiques.

La Chlorpromazine est, en effet :

- sympatholytique,
- vagolytique faible,
- antispasmodique,
- anticonvulsivante,
- hypnotique et sédatrice.

Aussi, le 4560 R.P. est-il utilisé en médecine, en chirurgie, en obstétrique et surtout en psychiatrie ; l'utilisation de ce médicament, depuis dix ans maintenant, a confirmé et même dépassé les espoirs que l'on plaçait en lui.

Cependant, un certain nombre de réactions ou de complications sont possibles au cours du traitement par le 4560 R.P. :

- Troubles cardio-vasculaires : pâleur, lipothymies, vertiges, chute de la tension artérielle, accélération du pouls.

- Troubles nerveux :

somnolence, asthénie ;
syndrome extra-pyramidal de type parkin-

sonnien ;

polyurie centrale.

- Troubles digestifs : glossite, stomatite, mais surtout ictère.

- Troubles cutanés : dermite de contact par sensibilisation au produit.

- Des troubles du système hématopoïétique ont été signalés.

- Troubles endocriniens, enfin ; ils ne sont pas les plus fréquents ; mais la galactorrhée survient chez des adultes dans un nombre appréciable de cas ; elle est parfois associée à une aménorrhée.

Cependant, c'est à propos de l'observation d'une fausse puberté précoce chez un enfant que nous voulons tenter de faire le point sur les perturbations génitales entraînées par la Chlorpromazine chez l'enfant. Nous rapprocherons de celle-ci les accidents endocriniens, et notamment génitaux, survenus chez l'adulte, lors du traitement par le 4560 R.P..

Notre plan sera donc le suivant :

= Dans un premier chapitre, nous rapporterons l'observation qui est à l'origine de cette étude ; puis, nous étudierons les caractères des pubertés précoces et leurs étiologies, avant de discuter de la place de cette observation dans le cadre des pubertés précoces.

Nous rechercherons d'autres accidents analogues chez l'enfant.

= Dans un second chapitre, nous étudierons les accidents endocriniens sexuels dus au 4560 R.P., au cours d'expérimentations animales, et au cours

des traitements humains.

= L'expérimentation chez l'animal, l'analyse des cas observés chez l'adulte permettront de tirer une conclusion sur le mécanisme probable des troubles survenus chez l'adulte au cours des traitements par le 4560 R.P. ; ils permettent aussi de faire un rapprochement entre cette pseudo-puberté précoce et les précocités iso-sexuelles d'origine diencéphalique ou hypophysaire.

Chapitre I

A)- CAS CLINIQUE OBSERVE.

1)- C. LA..., née le 12 Février 1954.

Poids de naissance : 2.630 g.

La grossesse a été menée sans ennui ;
pas de traitement particulier.

L'accouchement a été normal.

2)- De 1954 à 1958, présente un retard de
développement.

Elle tient debout à 12 mois, marche à
20 mois.

Elle présente une énurésie intermittente
persistante.

3)- Juin 1958 :

Poids : 15 kg.500 - Taille : 1 m.05.

A l'examen psychiatrique, on note que
l'enfant est très nerveuse ; elle présente des colères,
des troubles caractériels évidents.

Le niveau mental, évalué par test non
verbal, donne un âge mental de 3 ans 6 pour 4 ans 3.

L'électro-encéphalogramme montre des
pointes suivies d'ondes lentes en position temporale
droite.

Ces anomalies évoquent une épilepsie temporale, dit le psychiatre ; l'impulsivité et les troubles du caractère seraient les seuls témoins de cette épilepsie temporale.

L'enfant est mise à 6 centigrammes de gardénal.

4)- Juin 1959 :

Nouvel examen psychiatrique : l'interprétation des tests non verbaux est difficile, car l'enfant est très instable. Ils ne dépassent pas alors le niveau de 3 ans.

Le psychiatre conseille :

- Chlorpromazine : 30 gouttes par jour.
- Bromure de calcium.

5)- 3 Décembre 1959 :

Même traitement. De plus, Gardénal :
6 cg.

6)- 2 Mai 1960 :

Poids : 19 kg. Taille : 111 cm.

L'enfant a pris régulièrement la chlorpromazine et le gardénal, mais une gynécomastie bilatérale et symétrique est apparue.

On entreprend alors un traitement par une hormone mâle de synthèse : Dipropionate de méthylandrosténediol (Métandiol) : un demi comprimé par jour ; mais on continue le traitement par la chlorpromazine aux mêmes doses.

7)- 23 Mai 1960 :

Légère diminution, mais non disparition de la tuméfaction mammaire.

8)- 20 Octobre 1960 :

Augmentation à nouveau des deux seins qui ont la taille de petites mandarines ; de plus, nette apparition de poils pubiens.

9)- 21 Décembre 1960 :

Poids : 22 kg. Taille : 119 cm.

Les seins ont encore augmenté de volume. Il existe aussi une petite toison pubienne.

= A l'examen clinique :

Les seins ont la taille d'une mandarine ; l'aréole est légèrement pigmentée.

Il existe une pilosité pubienne très nette, mais la pilosité axillaire est totalement absente.

Il n'y a pas d'acné.

Il n'y a pas de modification des organes génitaux externes ; les petites et les grandes lèvres sont infantiles par leur taille, leur pigmentation, leur orientation.

Enfin, il n'y a pas eu de règles.

= Examens complémentaires :

. Radiographie du crâne : normale.

. Fond d'oeil : normal.

. Dosages hormonaux :

Folliculine : 5 microgrammes / 24 heures.

17-cétostéroïdes : 0,6 mg / 24 heures.

F.S.H. : positif à 3 unités-souris par 24 heures.

10)- 23 Février 1961 :

Poids : 22 kg. - Taille : 120 cm.

On évoque le rôle du 4560 R.P. et on arrête le traitement ; on le remplace par un tran-

quillissant (Atarax).

11)- 20 Avril 1961 :

Très nette diminution du volume des seins et raréfaction des poils pubiens.

12)- 14 Septembre 1961 :

Poids : 24 kg. Taille : 125 cm.

Aspect tout à fait normal ; il n'y a aucun signe de puberté précoce ; cet aspect normal s'est confirmé au cours des examens ultérieurs.

EN CONCLUSION : il s'agit du développement des seins et de l'apparition de poils pubiens après absorption, pendant 11 mois, de 25 mg de 4560 R.P. ; ces troubles ont régressé après l'arrêt du traitement.

B)- ETUDE DE LA PUBERTÉ PRÉCOCE ET DE SES CAUSES.

Avant de tenter de replacer cette observation dans le cadre plus général des pubertés précoces, nous allons étudier les principaux caractères d'une puberté précoce et les étiologies possibles de celle-ci.

A/- La puberté précoce de la fille, ou mieux la précocité iso-sexuelle de la fille se définit par l'apparition avant l'âge de huit ans d'une partie ou de la totalité des phénomènes pubertaires. (P. ROYER: G.M.F., 1, 2, 1961).

Elle est donc marquée, comme la puberté normale, par un certain nombre de modifications :

. modifications morphologiques,

- modifications des caractères sexuels secondaires,
- modifications hormonales.

1)- L'évolution morphologique se manifeste par la croissance, des membres inférieurs d'abord, puis du tronc et des membres supérieurs ; une prise de poids accompagne cet allongement du corps.

Cependant, l'âge mental de l'enfant reste son âge réel et non pas celui de son âge pubertaire.

2)- Les caractères sexuels se modifient aussi :

- Développement des seins d'abord ; soulèvement mammaire, étalement, puis bombement ; l'aréole se pigmente.

- La toison pubienne apparaît ensuite ; il s'agit d'abord de duvet, puis de poils véritables ; ceux-ci affectent la topographie triangulaire à base supérieure horizontale.

- La toison axillaire précède de six mois, classiquement du moins, l'apparition des premières règles.

- D'autres modifications s'associent aux précédentes :

- Développement des petites et des grandes lèvres avec pigmentation de celles-ci.
- Augmentation du volume de l'utérus.
- La position de la vulve tend à devenir horizontale.
- Le développement du vagin est accompagné de l'apparition de l'épithélium stratifié ; la cytologie vaginale est un des meilleurs tests d'une bonne instauration pubérale.

- Il existe enfin des modifications :

- osseuses : élargissement du bassin ;
- graisseuses : la répartition du tissu adipeux est

de type féminin.

3)- Modifications hormonales :

- Elévation du taux de F.S.H. ; la puberté se traduit par la positivité du test à 3 unités-souris, avec des valeurs qui, comme chez l'adulte, sont comprises entre 5 et 25 unités.

- Le taux des 17 cétostéroïdes atteint 8 à 10 mg. à la puberté.

- Le taux de l'élimination urinaire de la folliculine est compris entre 5 et 10 microgrammes par 24 heures.

Ainsi, la puberté précoce est caractérisée par ces nombreuses modifications physiques et hormonales.

B/- La puberté précoce, appelée encore précocité iso-sexuelle, reconnaît un certain nombre de causes.

Comme dans tout dysfonctionnement hormonal, il peut s'agir d'une anomalie de la "glande cible", en l'occurrence la gonade ou la cortico-surrénale, ou d'une stimulation de celle-ci par les hormones hypophysaires ; enfin, l'activité hypophysaire elle-même peut être due à des stimuli d'origine cérébrale.

On peut donc classer, selon le siège du trouble, les causes de précocité iso-sexuelle en causes cérébrales, hypophysaires, gonadiques ou surrénales.

Dans les deux premiers groupes, il existe des interrelations hypophyse - surrénales - gonades normales, et le processus est identique à celui qui existe normalement quand la puberté s'installe à un âge plus avancé ; les gonades et les surrénales subissent une maturation normale avec survenue des deux activités gamétogénétique et sécrétoire ; il s'agit

de précocité sexuelle vraie.

- Les précocités iso-sexuelles dues à une lésion ovarienne ou surrénale s'opposent aux deux premiers groupes ; il n'existe pas de maturation et de gamétogénèse normale au niveau des gonades ; ROYER les dénomme fausse précocité iso-sexuelle.

a)- Les précocités iso-sexuelles vraies sont les plus fréquentes ; elles comprennent, nous l'avons vu, les précocités iso-sexuelles de cause cérébrale et hypophysaire ou constitutionnelle.

1/- Les causes cérébrales sont nombreuses :

- Tumeurs des tubercules mamillaires, de l'épiphysse ;
- Encéphalite, méningite ;
- Angiome du tuber cinereum ;
- Syndrome d'Albright enfin, qui associe :
 - .. lésions osseuses à type d'ostéite fibreuse,
 - .. taches pigmentaires de la peau,
 - .. précocité iso-sexuelle.

Ni l'étiologie ni le mécanisme du syndrome d'Albright ne sont connus ; cependant, on admet que la précocité iso-sexuelle est d'origine cérébrale.

2/- Les précocités iso-sexuelles hypophysaires, ou idiopathiques, ou encore constitutionnelles, sont les plus fréquentes.

On ne retrouve aucune anomalie du système nerveux ou des glandes endocrines.

L'ordre dans lequel apparaissent les signes est le suivant :

- .. développement mammaire,
- .. pilosité pubienne,
- .. menstruations anovulaires, puis ovulaires,
- .. pilosité axillaire.

La puberté est complète ; plusieurs de ces enfants atteints de précocité sexuelle constitutionnelle ont mené à terme une grossesse.

b)- Les fausses précocités iso-sexuelles sont beaucoup plus rares.

1/- La plupart sont d'origine ovarienne ; il peut s'agir :

= D'une tumeur de la granulosa ;

- les signes de puberté sont nets ;

- les dosages hormonaux montrent un contraste entre l'élévation nette des oestrogènes et le taux normal des 17 céstostéroïdes, du prégnandiол et de la F.S.H. urinaire ;

- surtout, il existe toujours une tumeur abdominale palpable, souvent volumineuse.

La régression post-opératoire de cette puberté précoce est d'autant plus complète que l'enfant est plus jeune.

= D'autres tumeurs ovariennes peuvent être en cause :

- . Tératome de l'ovaire,
- . Chorio-épithéliome,
- . Lutéome.

2/- Les précocités iso-sexuelles d'origine surrénale sont très rares ; les tumeurs féminisantes de la surrénale sont d'ailleurs toutes discutées.

La majorité des hyperplasies congénitales et des tumeurs de la surrénale sont virilisantes et l'on observe, chez la fille, une fausse précocité hétéro-sexuelle.

Dans cette étude étiologique des précocités iso-sexuelles, il ne faut pas oublier la grande fréquence relative des précocités iso-sexuelles constitutionnelles ; elles représentent, chez la fille, 90 % des pubertés précoces.

C/- Discussion :

L'observation présentée répond bien à une précocité iso-sexuelle, même si la totalité des signes qui caractérisent la puberté, et notamment la présence des règles, n'est pas présente. (Définition de P. ROYER).

Il ne s'agit pas :

- de "Premature Thelarche", ou développement isolé des seins sans autre développement sexuel secondaire ; cependant, nous n'avons pas de frottis vaginaux qui seuls auraient une valeur formelle.

- Il ne s'agit pas non plus de "Premature Pubarche", développement isolé de la pilosité sexuelle sans autre développement sexuel.

- Il n'y a pas, dans les antécédents, de traitement par les oestrogènes.

Par ailleurs, il semble que la puberté précoce présentée se rapproche surtout des pubertés précoces idiopathiques.

- Il n'y a aucun signe neurologique ; le fond d'oeil, la radiographie du crâne sont normaux ; or, le plus souvent, les sujets qui ont une tumeur intracrânienne présentent habituellement, bien que non constamment, des signes nets au moment où la précocité sexuelle se manifeste.

On peut donc éliminer une cause cérébrale.

- Une origine ovarienne ne peut être retenue :
 . pas de tumeur abdominale,

- . taux de F.S.H. normal,
- . régression spontanée.

- Une cause surrénalienne ne peut être retenue non plus ; il n'existe pas de virilisme.

Ainsi, cette précocité iso-sexuelle se rapproche surtout des pubertés précoces constitutionnelles ; or, le 4560 R.P. a une action diencéphalique, comme nous le verrons ; il peut donc entraîner des modifications de la physiologie hypophysaire susceptibles d'entraîner l'apparition de signes de puberté précoce.

C)- AUTRES ACCIDENTS ANALOGUES.

Nous avons recherché d'autres complications de ce genre, soit dans les Services d'Endocrinologie parisiens, soit dans les études qui ont été faites sur les Pubertés précoces ; mais il faut bien dire que nous n'avons pas retrouvé d'autre cas très net.

1/- Mr. ROYER nous a cité deux cas, mais les enfants dont il s'agit ont été très difficiles à suivre et ils n'ont pu être étudiés de façon convenable.

= Une petite fille de 4 ans et demi présentait des troubles caractériels ; elle a été traitée par le 4560 R.P. ; il est apparu une hypertrophie mammaire modérée, bilatérale ; celle-ci a disparu à l'arrêt du traitement.

= Chez un garçon du même âge, un traitement par le 4560 R.P. a entraîné une gynécomastie importante : hypertrophie mammaire de la taille d'une pomme ; l'arrêt du traitement a entraîné la disparition des troubles ; la reprise du médicament a entraîné à nouveau une hypertrophie mammaire, les parents ayant fait

d'eux-mêmes la contre-épreuve à plusieurs reprises.

Cependant, aucun examen approfondi n'a pu être pratiqué et il est difficile d'accorder une grande valeur à ces deux cas ; pour le premier, notamment, où il peut fort bien s'agir d'une coïncidence ; pour le second, la contre-épreuve a été pratiquée avec succès par les parents, mais l'observation est incomplète et insuffisante.

2/- Nous avons recherché dans la littérature d'autres accidents analogues dus à la Chlorpromazine ; là aussi, nos recherches ont été peu fructueuses.

Cependant, VIGNALOU et collaborateurs signalent qu'on a vu apparaître ces troubles chez des petites filles avant la puberté ; ils n'en ont pas observé eux-mêmes, mais citent deux ouvrages en référence :

= Celui de GAYRAL L. et DAUTY R. . Ces deux auteurs signalent quelques cas de galactorrhée avec augmentation de volume mammaire chez des petites filles avant la puberté.

= Et celui de AYD, dans "Chlorpromazine and mental Health".

3/- Parmi les travaux concernant :

- soit les pubertés précoces,
- soit les troubles endocriniens dus au 4560 R.P.,

nous n'avons retrouvé aucun cas semblable à celui par nous observé.

4/- Nos recherches dans les Services parisiens susceptibles d'utiliser le 4560 R.P. de façon courante, notamment dans les Services de Neuro-psychiatrie, n'ont pas été plus fructueuses ; notam-

ment, Cl. LAUNAY, dans son service, n'a pas noté, depuis la naissance du médicament, de puberté précoce, de gynécomastie ou d'hypertrichose, lors de traitements par le 4560 R.P..

Chez l'adulte, au contraire, les troubles endocriniens sont plus fréquents et l'on en relève de nombreux cas dans la littérature.

Chapitre II

TROUBLES ENDOCRINIENS SEXUELS OBSERVÉS CHEZ L'ADULTE LORS DE TRAITEMENTS PAR LE 4560 R.P.

L'expérimentation animale et l'observation clinique ont permis d'apprécier leur relative fréquence et de préciser leur mécanisme.

A/- Déjà, au cours des expérimentations sur l'animal, on avait noté l'influence de la Chlorpromazine sur le système endocrine et émis des hypothèses sur son mode d'action.

a)- KEHL, AUDIBERT et FORGUE étudient l'action du 4560 R.P. sur la sphère endocrinienne et spécialement génito-mammaire, et constatent une sécrétion mammaire chez un certain nombre de femelles.

1- Chez des lapines castrées, traitées pendant quinze jours par une injection quotidienne de 5 mg de Progestérone, on administre à partir du cinquième jour de la Chlorpromazine à doses croissantes : 10, 15, 20, puis 25 mg pendant 30 jours.

Il apparaît une sécrétion mammaire nette chez certaines lapines ; chez d'autres, seule la pression du mamelon entraîne l'apparition de quel-

ques gouttes de liquide lactescent.

2- Chez la guenon castrée, l'auteur réalise une sensibilisation par implant de 2 pellets de 100 mg de Progestérone, complétée par 200 gammas de Folliculine.

Trois jours après l'implantation des pellets, il y a issue, à la pression des mamelons, d'un liquide très clair.

Des injections de 50 mg de 4560 R.P. sont pratiquées tous les deux jours ; dès la deuxième injection, le liquide mammaire devient blanchâtre et sa sécrétion très abondante.

3- Les auteurs administrent, à des rates castrées et traitées par la Progestérone, 2,5 mg de 4560 R.P. pendant 30 jours.

Dans tous les cas, ils notent, à l'autopsie, un développement marqué des glandes mammaires avec présence, sur les coupes microscopiques, d'un exsudat éosinophile dans les voies galactophores.

Les auteurs concluent : "Il semble que la Chlorpromazine, dans certaines conditions à préciser, puisse déclencher la sécrétion mammaire après une préparation par les hormones sexuelles. On peut supposer que cette action se produit par l'intermédiaire de l'hypophyse libérée, grâce à la drogue, du freinage diencéphalique".

b)- D'autres auteurs étudient l'action de la Chlorpromazine sur la sécrétion déciduale de la lapine et concluent :

Pas d'abolition par la Chlorpromazine du déciduome provoqué en phase lutéinique artificielle ; mais action empêchante sur celui tenté en phase lutéinique naturelle.

La substance n'intervient donc pas au niveau des récepteurs périphériques, mais à une étape probablement diencéphalo-hypophysaire de la commande lutéinique.

Les auteurs notent aussi une sécrétion mammaire chez la plupart des femelles.

c)- F.G. SULMAN et H.Z. WINNIK (The Lancet, 21 Janvier 1956) concluent à un blocage partiel de l'hypothalamus, puis à une altération de ses fonctions entraînant des modifications des trophines hypophysaires :

- diminution de la sécrétion de F.S.H., L.H., Corticotrophine et T.S.H. ;

- augmentation prolongée de la sécrétion de prolactine.

De ces différentes expérimentations animales, on peut conclure :

- à l'action du 4560 R.P. sur le système génital femelle ;

- à une action haute, probablement diencéphalique.

B/- On connaît de nombreux cas de troubles endocriniens sexuels chez l'adulte qui soient dus au 4560 R.P..

a)- En 1955, WINNICK et Mme TENNENBAUM ont l'attention attirée par une galactorrhée importante au cours d'un traitement par la Chlorpromazine.

Les auteurs font alors une étude plus attentive et notent 21 cas de galactorrhée chez des malades

de 18 à 45 ans traités par la Chlorpromazine.

La galactorrhée est peu abondante : 10 à 15 cm³ par jour ; le lait est d'aspect crémeux ; dans certains cas, il rappelle le colostrum ; cette galactorrhée a duré de 2 à 6 semaines et a disparu spontanément.

Les auteurs concluent en relevant :

- que ce phénomène est relativement rare ;
- qu'il a été remarqué :

• surtout dans le syndrome de CHIARI et FROMMEL (atrophie utéro-ovarienne associée à une galactorrhée),

• et aussi dans les néoformations du système diencéphalo-hypophysaire.

Les auteurs rappellent l'opinion de ZONDECK à ce sujet : celui-ci estime qu'une inhibition de l'hypothalamus aboutit à une hyperactivité du lobe antérieur de l'hypophyse, ce qui, dans des circonstances particulières, provoque la mise en action des processus endocriniens, nécessaires à la sécrétion de prolactine. D'où, nouvelle preuve à l'hypothèse diencéphalique, quant au mode d'action du 4560 R.P. sur le système nerveux.

b)- The Lancet (21 Janvier 1956) relate le cas suivant :

Une vierge de 28 ans, sans antécédent sexuel particulier, présentait des mouvements choréiformes; elle est traitée par le 4560 R.P. à raison de 25 mg trois fois par jour ; 25 jours plus tard, apparaît une sécrétion lactée abondante, nécessitant le port de pansements en coton pour se garnir. La malade n'eut pas ses règles à la date normale, alors qu'elle était auparavant bien réglée ; mais les règles suivantes sont apparues normalement.

Un arrêt du 4560 R.P. a entraîné l'arrêt de la sécrétion quinze jours plus tard ; une nouvelle administration du produit a entraîné une nouvelle sécrétion une semaine plus tard.

Il faut noter, dans ce cas précis, l'abondance de la galactorrhée, ce qui est inhabituel dans les autres cas, et le faible intervalle de temps entre le début de la prise du produit et le déclenchement de la sécrétion.

Peut-être, certains terrains sont-ils plus sensibles à la rupture de l'équilibre endocrinien entraîné par le 4560 R.P..

c)- British Medical Journal (5 Octobre 1957):

Chez une femme de 67 ans, traitée pour schizophrénie par une dose quotidienne de 150 mg de Chlorpromazine pendant trois mois, puis de 75 mg par jour, l'auteur observe une prise de poids de 5 kg et un développement mammaire important, sans sécrétion.

L'auteur pense à une action de la Chlorpromazine sur le diencéphale ; il fait le rapprochement, lui aussi, avec le syndrome de CHIARI et FROMMEL et certains cas de néoplasme du système diencéphalo-hypophysaire.

d)- S. KULCSAR, W. PÖLISKUK, L. RULIN, sur 300 malades traités par la Chlorpromazine, comptent 15 % d'aménorrhée et 10 % de galactorrhée spontanée abondante.

Ces mêmes auteurs ont fait une étude détaillée de 30 cas (21 femmes et 9 hommes).

1- Ils ont observé d'abord qu'il y avait un rapport direct entre la quantité de Chlorpromazine absorbée et la fréquence de la galactorrhée et de l'aménorrhée.

2- Puis, ils ont étudié la nature de cette aménorrhée :

. Ils n'ont pas noté d'action de la Chlorpromazine sur l'endomètre ; 6 femmes aménorrhéiques ont fait l'objet d'un curetage, et celui-ci n'a révélé aucune modification pathologique de la muqueuse utérine.

. Il ne s'agit pas non plus d'une aménorrhée ovarienne, car les éliminations urinaires de F.S.H. sont normales ; de plus, une intervention chez une malade traitée par 350 à 400 mg de Chlorpromazine, pendant plus de deux semaines, permet d'étudier un ovaire excisé ; aucune modification pathologique n'a été constatée à ce niveau.

. L'aménorrhée n'est pas non plus hypophysaire, car le titre de F.S.H. n'est pas diminué.

. Par contre, le syndrome biologique de l'aménorrhée répond bien au type d'aménorrhée hypothalamique qui se caractérise par :

- une absence de sécrétion des oestrones ou un déficit important se traduisant sur les aspects cytologiques des frottis vaginaux ;

- une sécrétion urinaire normale de F.S.H. ;

- un endomètre normal continuant à être capable de réponse à l'oestrone ;

- une diminution de l'élimination des 17 cétostéroïdes ;

- l'existence dans l'anamnèse d'un traumatisme psychique.

Les malades de KULCSAR qui ont présenté un arrêt des règles ont généralement extériorisé ce type de modifications hormonales.

3- La galactorrhée paraît être due à une action hypothalamique, les centres étant stimulés directement ou indirectement par l'effet de la Chlorpromazine, agissant comme le font une encéphalite, une tumeur du diencéphale qui se sont accompagnées aussi de galactorrhée dans certains cas.

Les auteurs concluent ainsi :

- Aménorrhée et galactorrhée sont en relation directe avec les doses employées.

- L'aménorrhée est de type hypothalamique ; l'auteur présume une activité hypophysaire normale avec inhibition hypothalamique de la sécrétion de L.H..

- La Chlorpromazine entraîne à la fois :

- . une inhibition (pour A.C.T.H. et L.H.),
- . une sécrétion (pour L.T.H. et F.S.H.).

- Certaines doses de Chlorpromazine entraînent un accroissement de l'excrétion hypophysaire de F.S.H..

e)- A. LE COZ et M.R. TOULOUSE relatent le cas d'une femme qui prenait de la Chlorpromazine à raison de 75 mg par jour, pour une névrodermite de la région de la nuque ; elle présente alors une aménorrhée associée à une discrète galactorrhée.

La cessation de la Chlorpromazine a entraîné la réapparition des règles et, expérimentalement, tous les phénomènes sont réapparus lorsque cette malade reprit du 4560 R.P..

f)- O. PY et P. MATHIEU ont étudié les réactions au 4560 R.P. chez des femmes âgées de 15 à 74 ans ; ils observent que les troubles sont remarquablement fréquents.

Pour ces auteurs :

- La durée du traitement paraît plus importante que la posologie dans le déclenchement des troubles ; il faut un à plusieurs mois de traitement pour entraîner de la galactorrhée.

- La galactorrhée disparaît en règle après arrêt du traitement.

- La sécrétion est le plus souvent peu abondante.

- La notion d'âge intervient ; la galactorrhée est plus fréquente avant la ménopause.

- En ce qui concerne les corrélations entre galactorrhée et syndrome extra-pyramidal, les auteurs ne donnent pas de conclusion formelle.

g)- PERRAULT et J.C. GAUTIER passent en revue un certain nombre d'études expérimentales et cliniques sur l'action de la Chlorpromazine sur l'axe hypophyso-génital, puis ils concluent :

- L'action sur le cycle génital (règles, ovulation, avortement) reste purement expérimentale. Avec des doses pourtant importantes et prolongées, les observations cliniques de tels désordres restent au moins rares ; les auteurs notent, en effet, que DELAY et collaborateurs ne relatent aucune complication endocrinienne dans de nombreux cas.

- Le seul fait le plus solide est la fréquence extrême de la galactorrhée dès que la dose est suffisante et, surtout, le traitement prolongé ; elle implique une sécrétion accrue de prolactine et, à ce titre, mérite de retenir particulièrement l'attention.

C/- EN CONCLUSION, nous retiendrons la relative fréquence, chez l'adulte, des troubles endo-

criniens du 4560 R.P., que ce soit au cours d'expérimentation ou d'observation clinique ; et, dans ce dernier cas, il s'agit surtout de galactorrhée ; plus rarement, d'aménorrhée ; cette relative fréquence s'oppose à la rareté de ces troubles chez l'enfant.

Mais, les troubles sont observés avec une inégale fréquence :

- DELAY et ses collaborateurs ne relèvent aucune complication endocrinienne dans de nombreux cas,

- Alors que d'autres auteurs, nous l'avons vu, les considèrent comme fréquents.

- La galactorrhée est le trouble le plus fréquent, mais son importance est variable ; souvent modeste, elle a pu, dans certains cas, impressionner par son abondance ; elle est plus fréquente pendant la période d'activité génitale.

Il est probable que le terrain, comme c'est d'ailleurs souvent le cas en endocrinologie, joue un rôle important ; certains sujets feront des accidents avec de faibles doses et d'autres n'en feront pas avec des doses importantes.

- La plupart des auteurs, enfin, proposent une origine hypophysaire à la galactorrhée et aux autres troubles qui peuvent l'accompagner, faisant le rapprochement avec le syndrome de CHIARI et FROMMEL et certaines tumeurs diencéphaliques.

Chapitre III

Le cas de pseudo-puberté précoce que nous avons présenté ne permet pas, en lui-même, de tirer des conclusions ; cependant, la physio-pathologie des troubles de l'adulte, l'analyse étiologique des précocités iso-sexuelles permettent, dans une certaine mesure, d'envisager une hypothèse pathogénique, dans ce cas de pseudo-puberté précoce.

1/- CHEZ L'ADULTE, PERRAULT, après une étude des troubles endocriniens lors du traitement par la Chlorpromazine, concluait ainsi :

a/- Problème pratique :

Il faut être prudent pour éviter l'hyperproduction de prolactine à l'âge du cancer du sein ; l'auteur propose d'administrer, en même temps, des antiprolactines (L.N. 107) ou, éventuellement, des extraits de *Lithospermum ruderale*.

b/- Mécanisme de l'effet endocrinien :

- En dehors de ses actions périphériques, la Chlorpromazine a une action importante sur le système nerveux central.

- L'action de la Chlorpromazine doit avoir lieu dans la substance réticulée du tronc cérébral et du diencéphale postérieur.

- La Chlorpromazine pourrait, au moins partiellement, devoir son action tranquillisante à une action centrale anti-adréraline ; mais ceci ne rend pas compte entièrement des faits ; d'ailleurs, on sait que le problème des médiateurs chimiques hypothalamo-hypophysaires dans la sécrétion des facteurs gonadotropes n'est pas résolu.

Ainsi, pour conclure, la Chlorpromazine entraînerait une mise au repos du système endocrinien avec hyperproduction de prolactine.

2/- CHEZ L'ENFANT, cet accident endocrinien de la Chlorpromazine paraît beaucoup moins fréquent que chez l'adulte.

Nous avons vu que les caractères de cette pseudo-puberté précoce rapprochaient celle-ci des précocités iso-sexuelles d'origine cérébrale ou plutôt idiopathique ; le mécanisme de cette pseudo-puberté précoce est alors identique à celui d'une puberté normale.

Nous avons conclu, chez l'adulte aussi, à une action diencéphalique du 4560 R.P., et ce fait confirme indirectement que le développement des seins et l'apparition des poils pubiens observés rentrent dans le cadre des précocités iso-sexuelles vraies.

En pratique, il faut souligner que l'apparition de signes de puberté précoce même incomplète, chez un enfant normal au point de vue mental, risque déjà d'entraîner une réaction psychologique défavorable.

A fortiori, chez des enfants caractériels, et c'est chez ceux-ci que la Chlorpromazine est le plus souvent utilisée, faudra-t-il se méfier de ces réactions secondaires.

Il ne faut cependant pas oublier les avanta-

ges considérables du 4560 R.P. et les importantes améliorations que ce médicament a entraînées dans de nombreux cas ; il sera intéressant, pour le médecin qui utilise couramment cette thérapeutique, de connaître et d'éviter si possible de telles complications.

C O N C L U S I O N

Nous avons observé, chez une petite fille de six ans, une pseudo-puberté précoce, caractérisée par le développement des seins et des poils pubiens, sans autre caractère sexuel secondaire ; il ne s'agissait pas d'une puberté précoce vraie, car les règles ne sont pas apparues.

Ces troubles sont survenus après l'administration de 25 mg de CHLORPROMAZINE pendant onze mois ; ils ont régressé de manière tout à fait complète après arrêt du traitement.

Nous avons étudié les caractères des pubertés précoces et leurs causes : aucune des étiologies habituelles des pubertés précoces ne peut être retenue ; on peut seulement rapprocher cette observation des pubertés précoces ou précocités iso-sexuelles d'origine cérébrale ou hypophysaire.

Lors d'expérimentations animales et au cours des traitements de sujets adultes par le 4560 R.P., on a noté de nombreux cas de galactorrhée isolée ou associée parfois à une aménorrhée ; les auteurs concluent à une action diencephalique du 4560 R.P. à l'origine de ces troubles ; on trouve là une autre preuve indirecte de l'origine diencephalo-hypophysaire de cette précocité iso-sexuelle.

Cet accident du 4560 R.P. n'est pas fréquent,

semble-t-il ; aucun autre accident de précocité isosexuelle n'a été retrouvé de façon nette.

Cependant, la connaissance de tels accidents doit permettre de les éviter, dans la mesure du possible, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant ; ils peuvent avoir des répercussions psychologiques importantes chez des enfants mentalement diminués.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen
de la Faculté de Médecine,

L. BINET

Le Président
de la thèse,

J. CATHALA

B I B L I O G R A P H I E

BLUM (E.) - Contribution à l'étude des galactorrhées.
Thèse, Paris, 1960.

BOUTEILLER (J.) - Etude étiologique des Pubertés précoces.- Thèse, Paris, 1959.

Modification des glandes mammaires pendant l'administration de Chlorpromazine.- British Medical Journal, 5 Octobre 1957.

CSASZÁRA-GENTCHKOFF - Troubles endocriniens dus au Largactil.- Thèse, Paris, 1958.

GAYRAL (L.) et DAUTY (R.) - Nouvelles chimiothérapies en psychiatrie.- Masson et Cie, 1957.

GOUBERT - Les galactorrhées.- Thèse, Paris, 1957.

KEHL (R.), AUDIBERT (A.), FORGUE (G.) - Quelques influences du Largactil sur le système endocrinien.- Soc. de Gynécologie et d'Obstétrique d'Alger, 10 Décembre 1955.

KULCSAR (S.), POLISHUK (W.), RUBIN (L.) - Aspects endocriniens du traitement par la Chlorpromazine.- Presse Médicale, 10 Juillet 1957.

LAROCHE (GUY) - Puberté normale.- Revue du Praticien, Tome V, N° 10, 1er Avril 1955.

Chlorpromazine and Mental Health.- Symposium de Philadelphie.- I volume 200 pages ; Lea et Febiger.

LE COZ (A.) et TOULOUSE (M.R.) - Effets endocriniens d'un traitement à la Chlorpromazine à faible dose.- Presse Médicale, 1er Février 1958.

LEPETIT (Madeleine) - Incidents et accidents pouvant survenir au cours de l'emploi de la Chlorpromazine.- Thèse, Paris, 1955.

LOUBENS (Ph.) - Pubertés précoces essentielles.- Thèse.

MARSHALL (W.K.) et LEIBERMANN (D.M.) - Complication rare du traitement par la Chlorpromazine.- The Lancet, 21 Janvier 1956.

PERRAULT (M.) et GAUTIER (J.C.) - Effets endocriniens des tranquillisateurs.- Semaine Médicale, 22 Novembre 1957.

PESTEL (M.) - Pubertés précoces.- Presse Médicale, 6 Novembre 1955, 63, N° 73, 1955.

PY (O.) et MATHIEU (P.) - Galactorrhée et troubles du cycle menstruel au cours de traitements neuroleptiques.- Presse Médicale, 23 Avril 1960.

REVOL et collaborateurs - La thérapeutique par la

Chlorpromazine.- Masson, Editeur, Paris,
1956.

ROYER (P.) - Précocité iso-sexuelle.- Gazette Médi-
cale de France, 1er Février 1961.

Influence de la Chlorpromazine sur l'activité hypo-
physo-ovarienne.- Société de Biologie d'Al-
ger, Séance du 26 Janvier 1956.

SULMAN (F.G.) et WINNIK (H.Z.) - Les effets hormo-
naux de la Chlorpromazine.- The Lancet, 21
Janvier 1956.

VIGNALOU (J.), LEMARCHAL, BERTHAUX, COLAS et BELCOM -
Gynécomasties.- Semaine des Hôpitaux, Paris,
6 Novembre 1957.

VIGNALOU (J.), LEMARCHAL (A.) et BERTHAUX (P.) -
Galactorrhées.- Revue du Praticien, 21 Juin
1959.

WILKINS (Lawson) - Maladie des glandes endocrines
de l'enfance et de l'adolescence.- 2me édi-
tion.

WINNICK (H.Z.), TENNENBAUM (Mme) - Apparition de
galactorrhée au cours du traitement par la
Chlorpromazine.- Presse Médicale, 6 Août
1955.
